

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5492769号  
(P5492769)

(45) 発行日 平成26年5月14日 (2014. 5. 14)

(24) 登録日 平成26年3月7日 (2014. 3. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 5 E

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 3 8

C O 7 D 471/14 (2006. 01)

C O 7 D 471/14 1 0 2

C O 7 D 491/22 (2006. 01)

C O 7 D 491/22

C O 7 D 471/08 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 0

請求項の数 12 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-513709 (P2010-513709)  
 (86) (22) 出願日 平成20年6月11日 (2008. 6. 11)  
 (65) 公表番号 特表2010-531312 (P2010-531312A)  
 (43) 公表日 平成22年9月24日 (2010. 9. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/004638  
 (87) 国際公開番号 W02009/000412  
 (87) 国際公開日 平成20年12月31日 (2008. 12. 31)  
 審査請求日 平成23年5月23日 (2011. 5. 23)  
 (31) 優先権主張番号 07290801.5  
 (32) 優先日 平成19年6月26日 (2007. 6. 26)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ  
 ュ・ラ・ボエティ・5 4  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 ホルヘ・アロンソ  
 ドイツ連邦共和国 6 8 1 6 3 マンハイム、  
 ヴァルトパルクシュトラッセ 3 4

最終頁に続く

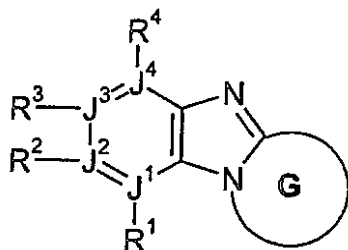
(54) 【発明の名称】 縮環されたベンゾイミダゾール及びアザベンゾイミダゾールの位置選択的金属触媒合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

【式中、

J 1、J 2、J 3 及び J 4 は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、そしてそれらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成し、

G は、アゼチジン、アゼパン、アゾカン、アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン、アザシクロオクタノン、アザシクロノナノン、アザ - トリシクロ [ 4 . 3 . 1 . 1 \* 3 , 8 \* ] ウンデカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] - デカン、3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ - [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5

. 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン - 9 - オン、アゾカン - 2 - オン、アゾナン、1, 4 - ジアゼパン、[ 1 , 4 ] ジアゾカン、[ 1 , 2 ] ジアゾカン - 3 - オン、[ 1 , 3 ] ジアゾカン - 2 - オン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ケトピペラジン、モルホリン、[ 1 , 4 ] オキサゾカン、[ 1 , 3 ] オキサゾカン - 2 - オン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、1, 2 - ジヒドロ - ピリジン、ピロリジン、ピロリジノン、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ - ル、ピロリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロピリジン、チアジアジン、チアゾリジン、チアゾリン又はチオモルホリンから選ばれ、

ここにおいてGは、非置換又はオキソ若しくはR 5 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

R 1、R 2、R 3、R 4 及びR 5 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a ) 水素原子、

b ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3 によって一から三回置換されており、

c ) ハロゲン、

d ) フェニルオキシ -、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR 1 3 によって一から三回置換されており、

e ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - フルオロアルキル、

f ) - N ( R 1 0 ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3 によって一から三回置換されており、

g ) - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR 1 3 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h ) - ( C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub> ) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR 1 3 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

i ) - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは、非置換又はR 1 3 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

j ) 窒素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3 ~ 7 員環式残基、ここにおいて前記環式残基は、非置換又はR 1 3 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

k ) - O - C F<sub>3</sub>、

l ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3 によって一から三回置換されており、

m ) - N O<sub>2</sub>、

n ) - C N、

o ) - O H、

p ) - C ( O ) - R 1 0、

q ) - C ( O ) - O - R 1 1、

r ) - C ( O ) - N ( R 1 1 ) - R 1 2、

s ) - N ( R 1 1 ) - R 1 2、

t ) - N ( R 1 0 ) - S O<sub>2</sub> - R 1 0、

v ) - S - R 1 0、

w ) - S O<sub>n</sub> - R 1 0、ここにおいてnは、1又は2であり、

x ) - S O<sub>2</sub> - N ( R 1 1 ) - R 1 2であるか、若しくは

y ) J 1、J 2、J 3 若しくはJ 4 の1つ若しくはそれ以上が窒素原子である場合、R 1、R 2、R 3 若しくはR 4 の少なくとも1つは存在せず、又は

R 1 及びR 2、R 2 及びR 3 若しくはR 3 及びR 4 は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる0、1、2、3 若しくは4 個までのヘテロ原子を含む5 若しくは8 員環を形成し、ここにおいて前記環は、非置換若しくはR 1 4 によって一、二、三若しくは四回置換されており、

R 1 0 は、水素原子、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - フルオロアルキル又は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキ

10

20

30

40

50

ルであり、

R 1 1 及び R 1 2 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

c) - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール -、ここにおいてアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

d) - (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は

R 1 3 は、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、=O、-OH、-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、  
-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、フェニルオキシ、-C(O) - R 1 0、-C  
(O) - O - R 1 7、-C(O) - N(R 1 7) - R 1 8、-N(R 1 7) - R 1 8、-  
N(R 1 0) - SO<sub>2</sub> - R 1 0、-S - R 1 0、-SO<sub>n</sub> - R 1 0、ここにおいて n は 1 若  
しくは 2 であり、-SO<sub>2</sub> - N(R 1 7) - R 1 8、-(C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここ  
においてアリールは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換さ  
れており、-(C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは非置換若  
しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、-(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)  
- シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは非置換若しくは R 1 4 によって互  
いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれ  
る 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員環式残基であり、ここにおいて前  
記環式残基は、非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換され  
ており、

R 1 4 は、ハロゲン、-OH、=O、-CN、-CF<sub>3</sub>、-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、  
-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、-NO<sub>2</sub>、-C(O) - OH、-NH<sub>2</sub>、-C(O) - O -  
(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキルスルホニル、-C(O) - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)  
- アルキル、-C(O) - N - [(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、-C(O) -  
NH<sub>2</sub>、-S - R 1 0、-N(R 1 0) - C(O) - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、又  
は -N(R 1 0) - C(O) - N - [(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub> であり、

R 1 7 及び R 1 8 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、

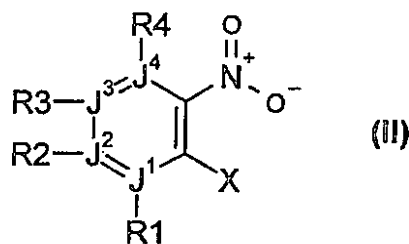
c) - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール - 又は

d) - (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリールである ]

の化合物及び / 又は式 I の化合物のすべての立体異性体、及び / 又はあらゆる比率におけるこれらの形態の混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容しうる塩の製造方法であって、

前記方法は、式 II

【化 2】



式中、R 1、R 2、R 3、R 4、J 1、J 2、J 3 及び J 4 は、式 I において定義された通りであり、そして X は、Cl、Br、I、トリフラート又はノナフラートである) の化合物を、パラジウム及び銅から選ばれる金属触媒、塩基、配位子、ここにおいて金属触媒がパラジウムである場合、配位子は (+ / -) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ

) - 1, 1' - ビナフタレン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシルホスフィン、1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、(R) - (-) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル] - エチルジ - t e r t - ブチルホスフィン、(R) - (+) - 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス(N, N - ジイソプロピルアミド)フェロセン、(S, S) - 1 - [1 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ)エチル] - 2 - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(1R, 2R) - (+) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサノ - N, N' - ビス(2 - ジフェニルホスフィノ - 1 - ナフトイル、(-) - 1, 2 - ビス((2S, 5S) - 2, 5 - ジイソプロピルホスホラノ) - ベンゼン、ビス[(2 - ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル、(S) - (-) - 2, 2' - ビス(ジ - パラ - トリルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフィル、4, 5 - ビス(ビス(3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - ホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン、2, 2' - ビス[(2', 4', 6' - トリイソプロピル)ジシクロヘキシル - ホスフィノ]ピフェニル及び2, 2' - ビス(ジ - t e r t - ブチルホスフィノ)ピフェニル、トリ - t e r t - ブチルホスフィンの群から選ばれ、又は

金属触媒が銅である場合、配位子は、エチレンジアミン、N - メチルエチレンジアミン、N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、N - ブチルエチレンジアミン、N, N - ジメチルエチレンジアミン、N, N, N' - トリメチルチレンジアミン、N, N, N, N' - テトラメチルチレンジアミン、トランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、シス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、シス/トランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、N, N' - ジエチル - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、N, N' - ジプロピル - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、1, 3 - プロピレンジアミン、1, 2 - ベンゼンジアミン、フェナントリジン、アクリジン、アクリジンオレンジ、9 - アミノアクリジン、9 - ヒドロキシ - 4 - メトキシアクリジン、プロフラビン、4 - (2 - ピリラゾ)レゾルシノール、1, 2 - ジヒドロ - 1 - (2 - (2 - ピリジル) - エチル) - 3, 6 - ピリダジンジオン、[1, 10]フェナントロリン、5 - ニトロ[1, 10]フェナントロリン、バソフェナントロリン、スピラマイシン、ピシンコニン酸ナトリウム塩(b c a)、1 - (4 - ピリジル)ピリジニウムクロリド、2 - ピリジル酢酸塩酸塩、8 - メルカプトキノリン塩酸塩、ジメチルアミノ酢酸、ピコリン酸、3 - ヒドロキシピコリン酸、3 - ヒドロキシピコリンアミド、グリコール、ピリジン、2 - アミノピリジン、2 - ヒドロキシピリジン、3 - シアノピリジン、4 - シアノピリジン、2 - エチルピリジン、2 - アミノ - 6 - メチルピリジン、2 - (アミノメチルピリジン)、2 - (ヒドロキシメチルピリジン)、2 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン、2 - ジメチルアミノピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、2 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン、4 - t e r t - ブチルピリジン、3 - アセトキシピリジン、2 - フェニルピリジン、4 - フェニルピリジン、4 - ベンゾイルピリジン、2 - (2 - チエニル)ピリジン、2 - ベンジルピリジン、2 - アニリノピリジン、3 - ピリジンプロパノール、1 - (2 - ピリジル)ピペラジン、ジ - 2 - ピリジルケトン、2 - ピリジル酢酸エチル、2 - (2 - ジエチルアミノエチル) - ピリジン、4 - (2 - ジエチルアミノエチル)ピリジン、2, 6 - ジ - t e r t - ブチルピリジン、(S, S) - 2, 6 - ビス(4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリン - 2 - イル)ピリジン、2, 3 - ピリジンジカルボン酸、2, 6 - ピリジンジカルボン酸、3, 5 - ピリジンジカルボン酸、1, 3 - ジ(4 - ピリジル)プロパン、2, 3 - ジ - 3 - ピリジル - 2, 3 - プタンジオール、2, 2' - ビピリジン、2, 2 - ジピリジル、4, 4' - ジメチル - 2, 2' - ジピリジル、3 - ヒドロキシピリジン、2 - メルカプトピリジン、2 - (2 - メチルアミノエチル)ピリジン、3 - ヒドロキシピコリンアミン、3 - ヒドロキシピコリン酸、2, 2' : 6', 2'' - テルピリジン、2 - ピコリン、6, 6' - ピ - 2 - ピコリン、2, 4 - ルチジン、2, 6 - ルチジン - 2, 3 - ジオール、2, 6 - ルチジン、2, 4, 6 - コリジン、ピコリンアミド、ピコリン酸エチル、イソニコチン酸エチル、キノリン、2 - フェニルキノリン、8 - ヒドロキシキノリン、8 - アセトキシキノリン、2 - メチル - 8 - ニトロキノリン、7, 8 - ベンゾキノリン、2 - キノリノール、2 - キノリンチオール、キノリン - 4 - カルボン酸、2 - フェニ

10

20

30

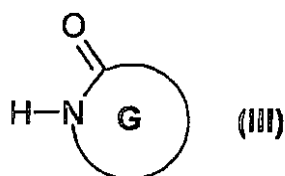
40

50

ル - 4 - キノリンカルボン酸、2, 4 - ヒドロキシキノリン - ナトリウム塩、8 - エトキシキノリン - 5 - スルホン酸ナトリウム塩、8 - ヒドロキシ - 5 - ニトロキノリン、4 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン、8 - ヒドロキシキノリン - 5 - スルホン酸一水和物、5 - ニトロキナルジン酸、イソキノリン、イソキノリン - 3 - カルボン酸水和物、1, 4, 5 - トリアザナフタレン、キナルジン、4 - クロロキナルジン、ニコチン、イソニコチンアミン、ネオクプロイン、リシン、シスチン、 - アラニン、アルギニン、システイン及び - アラニンの群から選ばれ、

並びに非プロトン性溶媒の存在下で式III

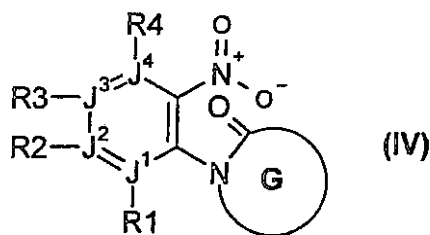
【化3】



10

(式中、環Gは、式Iにおいて定義された通りである)の化合物と反応させて式IV

【化4】



20

の化合物を得、そして式IVの化合物を還元剤及び第二の溶媒の存在下で式Iの化合物に転換し、そして場合により式Iの化合物をその生理学的に許容しうる塩に転換することを含む前記方法であって、

以下、

2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール

;

6 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール

;

7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

ル ;

5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール

- 6 - カルボン酸メチルエステル ;

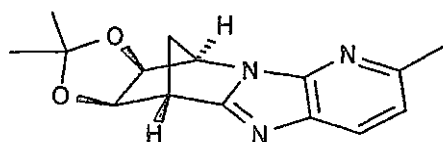
2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2', 1' : 2, 3 ] イミダゾ [ 4, 5 -

b ] ピリジン ;

2, 6 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2', 1' : 2, 3 ] イミダゾ [ 4,

5 - b ] ピリジン ;

【化5】



1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン ;

3, 9 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1, 2 - a ; 3', 2' - d ] イ

50

ミダゾール；

7 - クロロ - 4,4 - ジフェニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4,5 ] イミダゾ [ 1,2 - a ] ピリジン；

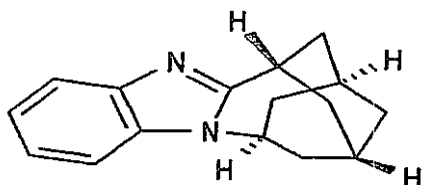
ジメチル - ( S ) - 7,8,9,10 - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ 4,5 ] イミダゾ [ 1,2 - a ] アゼピン - 6 - イルアミン；

3 - メチル - 5,6,7,8,9,10 - ヘキサヒドロ - 4,4 b,11 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン；

2 - メチル - 6,7,8,9,10,11 - ヘキサヒドロ - 5 H - 4,4 b,12 - トリアザ - シクロノナ [ a ] インデン；

3 - メチル - 8,8 - ジフェニル - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1,2 - a ; 3',2' - d ] イミダゾール；

【化 6】



2 - メチル - 8,8 - ジフェニル - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1,2 - a ; 3',2' - d ] イミダゾール；

5,6,7,8,9,10 - ヘキサヒドロ - 1,4 b,11 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン；又は

3 - メトキシ - 6,7,8,9,10,11 - ヘキサヒドロ - 5 H - 4 b,12 - ジアザ - シクロノナ [ a ] インデン

の式 I の化合物の 1 つを製造する、前記方法。

【請求項 2】

パラジウム触媒が、Pd - アルカノアート、Pd - アルカノアート錯体、Pd - アセトナート、Pd - ハライド、Pd - ハライド錯体及び Pd - ホスフィン錯体：から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

パラジウム触媒が、酢酸パラジウム (II)、トリフルオロ酢酸パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物、塩化パラジウム (II)、2,2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチルパラジウム (II) クロリド、アセタト (2' - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 1,1' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II)、(1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン) ジクロロパラジウム (II)、ビス [ 1,2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン ] パラジウム (0)、[ (2S,3S) - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン ] [ エータ 3 - アリル ] パラジウム (II) ペルクロラート、及び 1,3 - ビス (2,4,6 - トリメチルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン (1,4 - ナフトキノ) パラジウム (0) ダイマー：から選ばれる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

銅触媒が、銅 (I) ハロゲン塩及び酸化銅：から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

銅触媒が、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I) 及び酸化銅 (I)：から選ばれる、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

塩基が、対イオンとして適切な金属を有する炭酸塩、リン酸塩、フッ化物、アルコキシド及び水酸化物の群から選ばれる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

塩基が、炭酸カリウム、リン酸カリウム及び炭酸セシウム：の群から選ばれる、請求項

10

20

30

40

50

6 に記載の方法。

【請求項 8】

非プロトン性溶媒が、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、n - メチルピロロジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、( 2 - メトキシエチル ) エーテル及びピリジン：の群から選ばれる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

式IIの化合物と式IIIの化合物との反応を 60 から 150 まで、好ましくは 70 から 90 までの温度範囲で実施する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

第二の溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、p - キシレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン及びアセトニトリル：の群から選ばれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

第二の溶媒が、メタノール、エタノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ピリジン及び p - キシレン：の群から選ばれる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

還元剤が、 $H_2$  / ラネー - Ni、 $H_2$  / Pd - C、 $H_2$  / PtO<sub>2</sub>、 $H_2$  / Ru、NaBH<sub>4</sub> / NiCl<sub>2</sub>、NaBH<sub>4</sub> / FeCl<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> / Pd - C、Sn / HCl、SnCl<sub>2</sub> / HCl、Fe / HOAc、Fe / HCl、FeSO<sub>4</sub> / HCl、Fe / FeSO<sub>4</sub>、Zn / HCl、Na<sub>2</sub>S、及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>：の群から選ばれる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

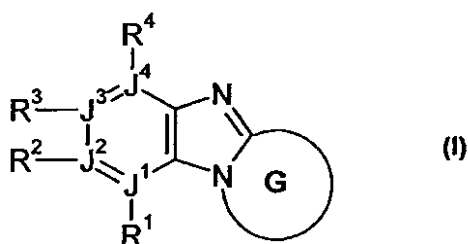
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有益な薬学的活性成分を製造するための中間体として有用である式 ( I )

【化 1】



( 式中、R 1 ; R 2 ; R 3 ; R 4 ; J 1 ; J 2 ; J 3 ; J 4 及び G は、下記の意味を有する ) の化合物の位置選択的合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、2 - ハロ - ニトロアレーン及びラクタムから出発して式 ( I ) の多様な非対称の多官能性縮環された ( multifunctional annelated ) ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールを製造するための直接的な金属触媒による位置選択的方法に関する。好ましい金属は、パラジウム及び銅である。

【0003】

縮環されたベンゾイミダゾールは、創薬において重要な役割を果たしており、薬剤研究において特別な構造とみなすことができることは間違いない。縮合環構造を含んでいるいくつかのベンゾイミダゾール誘導体は、抗炎症性、鎮痛性、抗関節炎性、抗腫瘍性の活性、又はこの活性の組み合わせを有する ( 非特許文献 1 ; 特許文献 1 ; 非特許文献 2 ; 非特許文献 3 ; 非特許文献 4 ) 。

## 【 0 0 0 4 】

この骨格の重要性の大きさは対照的に、縮環されたベンゾイミダゾール及び縮環されたベンゾイミダゾールへの一般的な位置選択的経路は、まだ記載されていない。これまで入手可能ないくつかの方法は、複数工程の製造方法であり、多くの場合、厳しい反応条件が必要であり、基質 (substrate) 範囲が制限されており、費用効果が低く、そのため使用が制限されている (非特許文献 5 ; 非特許文献 6 ; 非特許文献 7 )。

## 【 0 0 0 5 】

ハロゲン化アリールとラクタムとの間のクロスカップリングのためのパラジウム触媒によるプロトコールが報告されている (非特許文献 8 ; 非特許文献 9 ) が、2 - ハロ - ニトロアレーン誘導体を用いる例は、1 つしか報告されていない。R. G. Browning, V. Badarinarayana, H. Mahmud, C. J. Lovely は、この例において中程度の収率で 1 - プロモ - 2 - ニトロ - ベンゼンとピロリジン - 2 - オン誘導体とのカップリングを記載している (非特許文献 10 )。

10

## 【 0 0 0 6 】

ハロゲン化アリールとラクタムとのクロスカップリングのための銅触媒によるプロトコールが報告されているが、2 - ハロ - ニトロアレーンを用いる例は非常に少ない。Wei Deng, Ye-Feng Wang, Yan Zou, Lei Liu, Qing-Xiang Guo は、1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼンとピロリジン - 2 - オンとのカップリングを記載している (非特許文献 11 )。

## 【 0 0 0 7 】

しかし、2 - ハロ - ニトロアレーン、特に 2 - クロロ - ニトロアレーンとラクタムとのパラジウム触媒によるクロスカップリングの一般的な適用性は示されておらず、さらに、縮環されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールの位置選択的合成の使用は行われていなかった。

20

## 【 0 0 0 8 】

縮環されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールへの位置選択的なアクセスが制限されると、多くの場合、潜在的薬物物質又は例えば農業用途に用いる物質の最適化が妨げられ、費用効果が低くなる。従って、本発明は、薬剤及び農業用途における生物学的活性化合物の中間体又は最終生成物の製造に有用である。

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

30

## 【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 P. Bender 米国特許第 4186205 号, 1980.

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 A. J. Charlson, J. S. Harrington, Carbohydrate Research 1975, 43, 383-387.

【 非特許文献 2 】 Chem. Abstr. 1980, 92, 181195.

【 非特許文献 3 】 H. G. Alpermann Arzneim.-Forsch. 1966, 16, 1641.

【 非特許文献 4 】 R. Zhou, E. B. Skibo J. Med. Chem. 1996, 39, 4321-4331.

【 非特許文献 5 】 J. R. McLure, J. H. Custer, H. D. Schwarz, D. A. Lill, Synlett, 710-712.

40

【 非特許文献 6 】 E. B. Skibo, I. Islam, W. G. Schulz, R. Zhou, L. Bess, R. Boruah Synlett, 1996, 297-309.

【 非特許文献 7 】 F. Aldabbagh, W. R. Bowman Tetrahedron 1999, 55, 4109-4122.

【 非特許文献 8 】 J. Yin, S. L. Buchwald Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104.

【 非特許文献 9 】 D. J. Madar, H. Kopecka, D. Pireh, J. Pease, M. Pliushchev, R. J. Sciotti, P. E. Wiedeman, S. W. Djuric Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3681-3684.

【 非特許文献 10 】 R. G. Browning, V. Badarinarayana, H. Mahmud, C. J. Lovely, Tetrahedron 2004, 60, 359-365.

【 非特許文献 11 】 Wei Deng, Ye-Feng Wang, Yan Zou, Lei Liu, Qing-Xiang Guo, Tetrahedron 2004, 60, 359-365.

50



ahedron Lett. 2004, 45, 2311-2315.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、式ⅠⅠの2-ハロ-ニトロアレーン及び式ⅠⅠⅠのラクタムから出発する、式Ⅰの多様な非対称の多官能性縮環されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールへの直接的な金属触媒による位置選択的合成経路を提供する。好ましい金属は、パラジウム及び銅である。従って、本発明の一態様は、置換された2-ハロ-ニトロアレーンのための式ⅠⅤの中間体への有効かつ一般的なパラジウム触媒によるカップリング方法（工程1）を提供する。本発明の別の態様において、式ⅠⅤの中間体のその後の還元的アミノ環化（工程2）のための有効な方法が提供され、これは、工程1の粗反応混合物を用いて、又は場合によりセライトのバッドを通して単純に濾過した後、還元剤を用いることによって実施することができる。

10

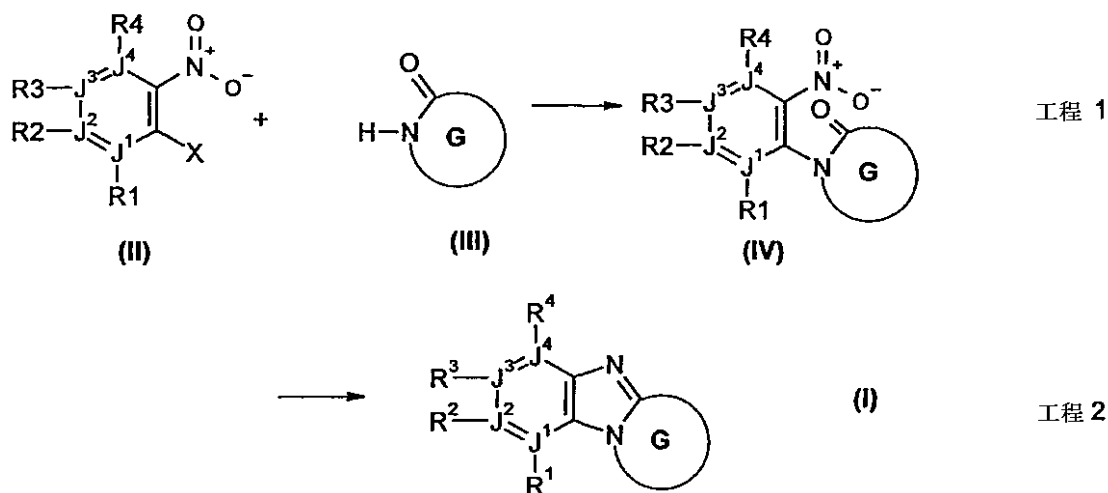
【0012】

提供された方法の利点は、縮環されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールを合成するための新規の直接的、位置選択的な、触媒による温和で一般的な方法を含むことであり、それはワンポット方法としても実施することができる。従って、その方法は時間及び費用的に有効である。さらに、反応条件は、広範囲の官能基及び多種の出発物質と適合し、それらは容易に利用できるか又はさらに商業的に入手可能である。

20

【0013】

【化2】



30

【課題を解決するための手段】

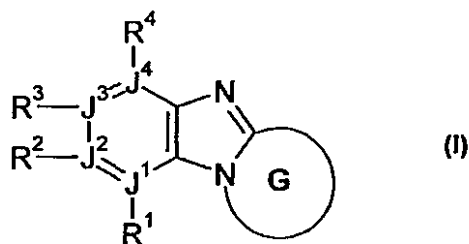
【0014】

発明の詳述

式Ⅰ

【化3】

40



〔式中、

J 1、J 2、J 3 及び J 4 は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、そしてそ

50

れらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成し、

Gは、ラクタム部分の窒素原子に加えて窒素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、単環式、二環式又は三環式の4～15員の飽和又は部分的に不飽和の複素環式環であり、ここにおいて前記複素環式環は、非置換又はオキソ若しくは

R5によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

R1、R2、R3、R4及びR5は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

c) ハロゲン、

d) フェニルオキシ -、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

e) - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - フルオロアルキル、

f) - N(R10) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

g) - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h) - (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

i) - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

j) 窒素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3～7員環式残基、ここにおいて前記環式残基は、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

k) - O - CF<sub>3</sub>、

l) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

m) - NO<sub>2</sub>、

n) - CN、

o) - OH、

p) - C(O) - R10、

q) - C(O) - O - R11、

r) - C(O) - N(R11) - R12、

s) - N(R11) - R12、

t) - N(R10) - SO<sub>2</sub> - R10、

v) - S - R10、

w) - SO<sub>n</sub> - R10、ここにおいてnは、1又は2であり、

x) - SO<sub>2</sub> - N(R11) - R12であるか、若しくは

y) J1、J2、J3若しくはJ4の1つ若しくはそれ以上が窒素原子である場合、R1、R2、R3若しくはR4の少なくとも1つは存在せず、又は

【0015】

R1及びR2、R2及びR3若しくはR3及びR4は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる0、1、2、3若しくは4個までのヘテロ原子を含む5若しくは8員環を形成し、ここにおいて前記環は、非置換若しくはR14によって一、二、三若しくは四回置換されており、

R10は、水素原子、- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - フルオロアルキル又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであり、

R11及びR12は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によ

10

20

30

40

50

て互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

c) - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール - 、ここにおいてアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

d) - (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は

R 1 3 は、ハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN、= O、- OH、- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルコキシ、- CF<sub>3</sub>、フェニルオキシ - 、- C(O) - R 1 0、- C(O) - O - R 1 7、- C(O) - N(R 1 7) - R 1 8、- N(R 1 7) - R 1 8、- N(R 1 0) - SO<sub>2</sub> - R 1 0、- S - R 1 0、- SO<sub>n</sub> - R 1 0、ここにおいて n は 1 若しくは 2 であり、- SO<sub>2</sub> - N(R 1 7) - R 1 8、- (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール、ここにおいてアリールは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、- (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員環式残基であり、ここにおいて前記環式残基は、非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

10

R 1 4 は、ハロゲン、- OH、= O、- CN、- CF<sub>3</sub>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、- NO<sub>2</sub>、- C(O) - OH、- NH<sub>2</sub>、- C(O) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキルスルホニル、- C(O) - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、- C(O) - N - [(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、- C(O) - NH<sub>2</sub>、- S - R 1 0、- N(R 1 0) - C(O) - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、又は - N(R 1 0) - C(O) - N - [(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub> であり、

20

R 1 7 及び R 1 8 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、

c) - (C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>) - アリール - 又は

d) - (C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリールである ]

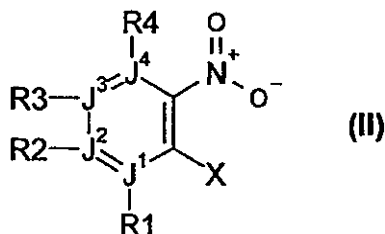
の化合物及び / 又は式 I の化合物のすべての立体異性体、及び / 又はあらゆる比率におけるこれらの形態の混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容しうる塩の製造方法であって、

30

【 0 0 1 6 】

前記方法は、式 I I

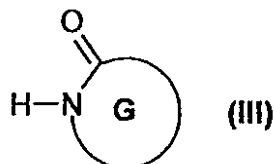
【 化 4 】



40

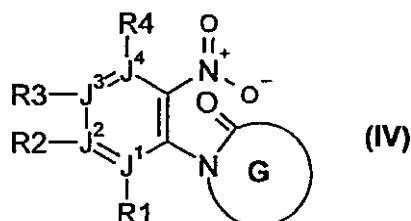
( 式中、R 1、R 2、R 3、R 4、J 1、J 2、J 3 及び J 4 は、式 I において定義された通りであり、そして X は、Cl、Br、I、トリフラート又はノナフラートである ) の化合物を、金属触媒、塩基、配位子及び非プロトン性溶媒の存在下で式 I I I

【化 5】



(式中、環 G は、式 I において定義された通りである) の化合物と反応させて式 I V

【化 6】



の化合物を得、そして式 I V の化合物を還元剤及び第二の溶媒の存在下で式 I の化合物に転換し、そして場合により式 I の化合物をその生理学的に許容しうる塩に転換することを含む。

【0017】

また、本発明は、パラジウム又は銅を金属触媒として用いる、式 I の化合物の製造方法に関する。

【0018】

また、本発明は、式中、

J 1、J 2、J 3 及び J 4 は、それらが結合している炭素原子と共にベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジン又はテトラジンから選択される環を形成し、

G は、アゼチジン、アゼパン、アゾカン、アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン、アザシクロオクタノン、アザシクロノナノン、アザ - トリシクロ [ 4 . 3 . 1 . 1 \* 3 , 8 \* ] ウンデカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] - デカン、3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ - [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン - 9 - オン、アゾカン - 2 - オン、アゾナン、1 , 4 - ジアゼパン、[ 1 , 4 ] ジアゾカン、[ 1 , 2 ] ジアゾカン - 3 - オン、[ 1 , 3 ] ジアゾカン - 2 - オン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ケトピペラジン、モルホリン、[ 1 , 4 ] オキサゾカン、[ 1 , 3 ] オキサゾカン - 2 - オン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン、ピロリジン、ピロリジノン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ - ル、ピロリン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロピリジン、チアジアジン、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリンから選ばれ、ここにおいて G は、非置換又はオキソ若しくは R 5 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

R 1、R 2、R 3、R 4 及び R 5 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a ) 水素原子、

b ) F、

c ) C 1、

d ) - ( C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> ) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又は R 1 3 によって一から三回置換されており、

e ) - ( C <sub>1</sub> - C <sub>3</sub> ) - フルオロアルキル、

f ) フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又は R 1 3 によって一から三回置換されており、

10

20

30

40

50

g) - ( $C_4 - C_{14}$ ) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、アクリジニル、アザインドル (1H - ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4,5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3 - ジオキソラニル、1,3 - ジオキソレニル、3,3 - ジオキソ [1,3,4] オキサチアジニル、6H - 1,5,2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2,3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3 - オキサジアゾリル、1,2,4 - オキサジアゾリル、1,2,5 - オキサジアゾリル、1,3,4 - オキサジアゾリル、1,2 - オキサ - チエパニル、1,2 - オキサチオラニル、1,4 - オキサゼパニル、1,4 - オキサゼピニル、1,2 - オキサジニル、1,3 - オキサジニル、1,4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H - 1,2,5 - チアジアジニル、1,2,3 - チアジアゾリル、1,2,4 - チアジアゾリル、1,2,5 - チアジアゾリル、1,3,4 - チアジアゾリル、チアントレニル、1,2 - チアジニル、1,3 - チアジニル、1,4 - チアジニル、1,3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3 - トリアジニル、1,2,4 - トリアジニル、1,3,5 - トリアジニル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、1,2,5 - トリアゾリル、1,3,4 - トリアゾリル及びキサンテニルから選ばれ、そして非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h) - ( $C_3 - C_8$ ) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは、非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、又は

i) アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1,3 - ジオキソレン、1,3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2 - オキサ - チエパン、1,2 - オキサチオラン、1,4 - オキサゼパン、1,2 - オキサジン、1,3 - オキサジン、1,4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリ

10

20

30

40

50

ン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾールから選ばれ、そして非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換された3～7員環式残基、

j) - O - CF<sub>3</sub>、

k) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3によって一から三回置換されており、

l) - N(R 1 0) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3によって一から三回置換されており、

m) - CN、

n) - OH、

o) フェニルオキシ -、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR 1 3によって一から三回置換されており、

p) - C(O) - O - R 1 1、

q) - C(O) - N(R 1 1) - R 1 2、

r) - N(R 1 1) - R 1 2、

s) - N(R 1 0) - SO<sub>2</sub> - R 1 0、

t) - S - R 1 0、

v) - SO<sub>n</sub> - R 1 0、ここにおいてnは、1又は2であり、

w) - SO<sub>2</sub> - N(R 1 1) - R 1 2、

x) - C(O) - R 1 0であるか、又は

y) J 1、J 2、J 3又はJ 4の1つ又はそれ以上が窒素原子である場合、R 1、R 2、R 3又はR 4の少なくとも1つは存在せず、

【0019】

R 1 0は、水素原子、-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - フルオロアルキル又は-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであり、

R 1 1及びR 1 2は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) -(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

c) フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

d) -(C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、上記定義された通りであり、そして非置換又はR 1 3によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は

R 1 3は、F、Cl、-CN、=O、-OH、-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、-(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、フェニルオキシ -、-C(O) - R 1 0、-C(O) - O - R 1 7、-C(O) - N(R 1 7) - R 1 8、-N(R 1 7) - R 1 8、-N(R 1 0) - SO<sub>2</sub> - R 1 0、-S - R 1 0、-SO<sub>n</sub> - R 1 0、ここにおいてnは1若しくは2であり、-SO<sub>2</sub> - N(R 1 7) - R 1 8、フェニル、ここにおいてフェニルは非置換若しくはR 1 4によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、-(C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub>) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは上記定義された通りであり、そして非置換若しくはR 1 4によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、-(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは非置換若しくはR 1 4によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は3～7員環式残基であり、これは上記定義された通りであり、そして非置換若しくはR 1 4によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

10

20

30

40

50

R 1 4 は、F、C l、- O H、= O、- C N、- C F<sub>3</sub>、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル、  
 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルコキシ、- C ( O ) - O H、- N H<sub>2</sub>、- C ( O ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、  
 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキルスルホニル、- C ( O ) - N H<sub>2</sub>、- C ( O ) - N H - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル、  
 - C ( O ) - N - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル ]<sub>2</sub>、- S - R 1 0、- N ( R 1 0 ) - C ( O ) - N H - ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル又は - N ( R 1 0 ) - C ( O ) - N - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキル ]<sub>2</sub>であり、

R 1 7 及び R 1 8 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a ) 水素原子、

b ) - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル、

c ) フェニル又は

d ) - ( C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub> ) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは上記定義された通りであり、そして

X は、C l、B r 又は I である、  
 式 I の化合物の製造方法に関する。

#### 【 0 0 2 0 】

また、本発明は、

2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

;

6 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

;

7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール ;

5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - メトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2', 1' : 2, 3 ] イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;

2, 6 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2', 1' : 2, 3 ] イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン ;

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン ;

3, 9 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1, 2 - a ; 3', 2' - d ] イミダゾール ;

7 - クロロ - 4, 4 - ジフェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン ;

ジメチル - ( S ) - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] アゼピン - 6 - イルアミン ;

3 - メチル - 5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 4, 4 b, 11 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン ;

2 - メチル - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 5 H - 4, 4 b, 12 - トリアザ - シクロノナ [ a ] インデン、

3 - メチル - 8, 8 - ジフェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1, 2 - a ; 3', 2' - d ] イミダゾール、

2 - メチル - 8, 8 - ジフェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1, 2 - a ; 3', 2' - d ] イミダゾール、

5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 1, 4 b, 11 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン、又は

3 - メトキシ - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 5 H - 4 b, 12 - ジアザ - シクロノナ [ a ] インデン

である式 I の化合物の製造方法に関する。

#### 【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

本発明の方法における工程 1 に有用な非プロトン性溶媒は、式 I I、I I I 及び I V の化合物、金属触媒、塩基及び配位子が可溶性又は少なくとも部分的に可溶性で、適合性があり (compatible)、反応条件下で化学的に不活性であり、そして不純物として水又は酸素を含まない溶媒でなければならない。

#### 【 0 0 2 2 】

前記非プロトン性溶媒の例は、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、n - メチルピロロジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジグリム ( ( 2 - メトキシエチル ) エーテル ) 又はピリジンである。好ましいのは、ベンゼン、メシチレン又はトルエンである。最も好ましいのは、トルエンである。

10

#### 【 0 0 2 3 】

本発明のこの方法において有用な塩基は、塩基性の有機又は無機の化合物であり、そして使用する金属触媒、例えばパラジウム若しくは銅種の触媒活性を阻害することなく又は式 I V の化合物のカップリングした中間体種が還元的アミノ環化を受けるのを妨げることなくプロトン受容体として作用する。このような塩基の適切な種類は、例えば対イオンとして適切な金属を有する炭酸塩、リン酸塩、フッ化物、アルコキシド及び水酸化物である。炭酸塩及びリン酸塩は、本発明の方法において好ましい塩基である。炭酸カリウム又はリン酸カリウム、そして特に炭酸セシウムは、好ましい塩基である。

#### 【 0 0 2 4 】

塩基は、一般に式 I I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて適度に過剰に使用される。有用な範囲は、式 I I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 . 1 ~ 2 倍過剰である。塩基は、式 I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 . 4 倍過剰で好都合に使用することができる。

20

#### 【 0 0 2 5 】

本方法に有用なパラジウム触媒は、以下の種類 : P d - アルカノアート、P d - アルカノアート錯体、P d - アセトナート、P d - ハライド、P d - ハライド錯体、P d - ホスフィン錯体から選ぶことができる。代表的な例としては、酢酸パラジウム ( I I )、トリフルオロ酢酸パラジウム ( I I )、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( 0 )、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( 0 ) クロロホルム付加物、塩化パラジウム ( I I )、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルパラジウム ( I I ) クロリド、アセタト ( 2' - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル ) パラジウム ( I I )、( 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン ) ジクロロパラジウム ( I I )、ビス [ 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン ] パラジウム ( 0 )、[ ( 2 S, 3 S ) - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン ] [ エータ 3 - アリル ] パラジウム ( I I ) ペルクロラート、1, 3 - ビス ( 2, 4, 6 - トリメチルフェニル ) イミダゾール - 2 - イリデン ( 1, 4 - ナフトキノ ) パラジウム ( 0 ) ダイマーが含まれるが、これらに制限されるわけではない。好ましい触媒は、酢酸パラジウム ( I I )、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルパラジウム ( I I )、そして特にトリフルオロ酢酸パラジウム ( I I ) である。

30

#### 【 0 0 2 6 】

パラジウム触媒は、一般に式 I I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 ~ 1 0 モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式 I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 ~ 9 モルパーセントのパラジウム触媒である。

40

#### 【 0 0 2 7 】

パラジウム触媒を用いるこの方法に有用な配位子は、単又は二座ホスフィン配位子であり、そして以下の化合物 : ( + / - ) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン、( 9, 9 - ジメチル - 9 h - キサンテン - 4, 5 - ジイル ) ビス [ ジフェニルホスフィン ]、( R ) - ( - ) - 1 - [ ( S ) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) フェロセニル ] エチルジシクロヘキシルホスフィン、1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、( R ) - ( - ) - 1 - [ ( S

50



) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル] - エチルジ - t e r t - ブチルホスフィン、(R) - (+) - 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス(N, N - ジイソプロピルアミド)フェロセン、(S, S) - 1 - [1 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ)エチル] - 2 - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(1R, 2R) - (+) - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン - N, N' - ビス(2 - ジフェニルホスフィノ - 1 - ナフトイル、(-) - 1, 2 - ビス((2S, 5S) - 2, 5 - ジイソプロピルホスホラノ) - ベンゼン、ビス[(2 - ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル、(S) - (-) - 2, 2' - ビス(ジ - パラ - トリルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフィル、4, 5 - ビス(ビス(3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - ホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン、2, 2' - ビス[(2', 4', 6' - トリイソプロピル)ジシクロヘキシルホスフィノ] - ビフェニル、2, 2' - ビス(ジ - t e r t - ブチルホスフィノ)ビフェニル、トリ - t e r t - ブチルホスフィンから選ぶことができるが、それらに制限されるわけではない。

10

## 【0028】

(+/-) - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン又は(9, 9 - ジメチル - 9h - キサンテン - 4, 5 - ジイル)ビス[ジフェニルホスフィン]を、特に、例えば酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化パラジウム(II)のようなそれ自体ホスフィン担持していないパラジウム供給源と組み合わせて使用することは最も好都合である。最も好ましい配位子は、(+/-) - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレンである。

20

## 【0029】

ホスフィン配位子は、一般に式IIの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて1 ~ 10モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式IIの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて1 ~ 9モルパーセントのホスフィン配位子である。ホスフィン配位子は、パラジウム供給源に対して等モル比で使用するのが最も好都合である。

## 【0030】

この方法に有用な銅触媒は、以下の種類：銅(I)ハロゲン塩及び酸化銅から選ぶことができる。代表的な例としては、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)及び酸化銅(I)が含まれるが、これらに制限されるわけではない。好ましい触媒は、ヨウ化銅(I)である。

30

## 【0031】

銅触媒は、一般に式IIの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて0.1 ~ 30モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式Iの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて銅触媒1 ~ 9モルパーセントである。

## 【0032】

この方法に有用な配位子は、単又は二座アミン配位子であり、そして以下の化合物：エチレンジアミン、N - メチルエチレンジアミン、N, N' - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン、N - ブチルエチレン - ジアミン、N, N - ジメチルエチレンジアミン、N, N, N' - トリメチルチレンジアミン、N, N, N, N' - テトラメチルチレンジアミン、トランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、シス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、シス/トランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、N, N' - ジメチル - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、N, N' - ジエチル - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、N, N' - ジブロピル - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン、1, 3 - プロピレンジアミン、1, 2 - ベンゼンジアミン、フェナントリジン、アクリジン、アクリジンオレンジ、9 - アミノアクリジン、9 - ヒドロキシ - 4 - メトキシアクリジン、プロフラビン、4 - (2 - ピリラゾ)レゾルシノール、1, 2 - ジヒドロ - 1 - (2 - (2 - ピリジル) - エチル) - 3, 6 - ピリダジンジオン、[1, 10]フェナントロリン、5 - ニトロ[1, 10]フェナントロリン、バソフェナントロリン、スピラマイシン、ピシンコニン酸ナトリウム塩(bca)、1 - (4 - ピリジル)ピリジニウムクロリド、2 - ピリジ

40

50

ル酢酸塩酸塩、8 - メルカプトキノリン塩酸塩、ジメチルアミノ酢酸、ピコリン酸、3 - ヒドロキシピコリン酸、3 - ヒドロキシピコリンアミド、グリコール、ピリジン、2 - アミノピリジン、2 - ヒドロキシピリジン、3 - シアノピリジン、4 - シアノピリジン、2 - エチルピリジン、2 - アミノ - 6 - メチルピリジン、2 - (アミノメチルピリジン)、2 - (ヒドロキシメチルピリジン)、2 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン、2 - ジメチルアミノピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、2 - (2 - ヒドロキシエチル)ピリジン、4 - *tert* - ブチルピリジン、3 - アセトキシピリジン、2 - フェニルピリジン、4 - フェニルピリジン、4 - ベンゾイルピリジン、2 - (2 - チエニル)ピリジン、2 - ベンジルピリジン、2 - アニリノピリジン、3 - ピリジンプロパノール、1 - (2 - ピリジル)ピペラジン、ジ - 2 - ピリジルケトン、2 - ピリジル酢酸エチル、2 - (2 - ジエチルアミノエチル) - ピリジン、4 - (2 - ジエチルアミノエチル)ピリジン、2, 6 - ジ - *tert* - ブチルピリジン、(S, S) - 2, 6 - ビス(4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリン - 2 - イル)ピリジン、2, 3 - ピリジンジカルボン酸、2, 6 - ピリジンジカルボン酸、3, 5 - ピリジンジカルボン酸、1, 3 - ジ(4 - ピリジル)プロパン、2, 3 - ジ - 3 - ピリジル - 2, 3 - ブタンジオール、2, 2' - ビピリジン、2, 2 - ジピリジル、4, 4' - ジメチル - 2, 2' - ジピリジル、3 - ヒドロキシピリジン、2 - メルカプトピリジン、2 - (2 - メチルアミノエチル)ピリジン、3 - ヒドロキシピコリンアミン、3 - ヒドロキシピコリン酸、2, 2' : 6', 2'' - テルピリジン、2 - ピコリン、6, 6' - ビ - 2 - ピコリン、2, 4 - ルチジン、2, 6 - ルチジン - 2, 3 - ジオール、2, 6 - ルチジン 2, 4, 6 - コリジン、ピコリンアミド、ピコリン酸エチル、イソニコチン酸エチル、キノリン、2 - フェニルキノリン、8 - ヒドロキシキノリン、8 - アセトキシキノリン、2 - メチル - 8 - ニトロキノリン、7, 8 - ベンゾキノリン、2 - キノリノール、2 - キノリンチオール、キノリン - 4 - カルボン酸、2 - フェニル - 4 - キノリンカルボン酸、2, 4 - ヒドロキシキノリンナトリウム塩、8 - エトキシキノリン - 5 - スルホン酸ナトリウム塩、8 - ヒドロキシ - 5 - ニトロキノリン、4 - クロロ - 7 - (トリフルオロメチル) - キノリン、8 - ヒドロキシキノリン - 5 - スルホン酸一水和物、5 - ニトロキナルジン酸、イソキノリン、イソキノリン - 3 - カルボン酸水和物、1, 4, 5 - トリアザナフタレン、キナルジン、4 - クロロキナルジン、ニコチン、イソニコチンアミン、ネオクプロイン、グリシン、N - メチルグリシン、N, N - ジメチルグリシン、グリシンヘキシルエステル、リシン、シスチン、 - アラニン、アルギニン、システイン又は - アラニンから選ぶことができる。

#### 【0033】

最も好ましい配位子は、トランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン及びN - メチルエチレンジアミンである。

#### 【0034】

アミン配位子は、一般に式Iの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて0.1 ~ 60モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式Iの化合物の2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいてアミン配位子5 ~ 15モルパーセントである。アミン配位子は銅供給源に対して2の比率で使用する事が最も好都合である。

#### 【0035】

反応工程1は、60 ~ 150 の温度範囲で実施する。有用な温度は、約90 ~ 110、好ましくは70 ~ 90 である。一般に、反応は、空気及び水分排除下、例えばアルゴン又は窒素雰囲気中のような不活性雰囲気下、大気圧で実施する。工程1の反応時間は、3 ~ 48時間(h)の範囲である。

#### 【0036】

式IVの化合物を第二の工程で反応させる前に濾過又は単離することは可能である。また、なんらかの分離工程なしに同じ反応容器中で反応工程2を行うことも可能である。

#### 【0037】

工程2に有用な溶媒、すなわち本発明の方法における第二の溶媒は、式IV又はIの化合物が可溶性又は少なくとも部分的に可溶性であり、そして反応条件並びに関与する構造

10

20

30

40

50

及び試薬と適合しうる非プロトン性又はプロトン性溶媒である。前記非プロトン性又はプロトン性溶媒の例は、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、p - キシレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン又はアセトニトリルである。好ましいのは、メタノール、エタノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、p - キシレン及びイソプロパノールである。最も好ましいのは、酢酸である。

【0038】

本発明の方法の工程2における還元的アミノ環化に有用な還元剤は、以下の例： $H_2/Ni$ 、 $H_2/Pd-C$ 、 $H_2/PtO_2$ 、 $H_2/Ru$ 、 $NaBH_4/NiCl_2$ 、 $NaBH_4/FeCl_2$ 、 $H_3PO_2/Pd-C$ 、 $Sn/HCl$ 、 $SnCl_2/HCl$ 、 $Fe/HOAc$ 、 $Fe/HCl$ 、 $FeSO_4/HCl$ 、 $Fe/FeSO_4$ 、 $Zn/HCl$ 、 $Na_2S$ 、及び $Na_2S_2O_4$ から選ぶことができるが、それらに制限されるわけではない。還元的アミノ環化の試薬としては、 $Fe/HOAc$ が好都合である。

10

【0039】

反応工程2は、80 ~ 140 の温度範囲で実施する。有用な温度は、約110 ~ 120 である。

【0040】

工程2の反応時間は、15分 ~ 120分間の範囲である。

【0041】

各反応工程の進行は、例えば薄層シリカゲルクロマトグラフィ、ガスクロマトグラフィ、核磁気共鳴、赤外分光法、及び紫外検出又は質量分析と組み合わせた高圧液体クロマトグラフィのような当業者に知られている方法によってモニターすることができる。薄層シリカゲルクロマトグラフィ及び質量分析と組み合わせた高圧液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いることが好ましい。

20

【0042】

本発明の方法によって得られた化合物の有用な単離及び精製方法は、例えばカートリッジを含むセライトを通しての濾過、水性処理、有機溶媒による抽出、蒸留、結晶化、シリカにおけるクロマトグラフィ、及び順相又は逆相における高圧液体クロマトグラフィのように当業者によく知られている。好ましい方法は、例示されたものに含まれるが、それらに制限されるわけではない。

30

【0043】

本明細書に用いるアルキルという用語には、飽和基と同様に不飽和基が含まれることは明らかであり、後者の基は、1つ又はそれ以上の、例えば1、2又は3個の二重結合及び/又は三重結合を含む。すべてのこれらの説明は、アルキル基が、別の残基において、例えばアルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基又はアリーラルアルキル残基中に置換基として存在する場合にも適用される。「 $-(C_1-C_8)$ -アルキル」又は「 $-(C_1-C_8)$ -アルキレン」の例は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、メチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピル、プロピレン、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル、すべてのこれらの残基のn - 異性体、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、sec - ブチル、tBu、tert - ペンチル、sec - ブチル、tert - ブチル又はtert - ペンチルである。

40

【0044】

不飽和アルキル残基は、例えばアルケニル残基、例えばビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル (= アリル)、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、5 - ヘキセニル若しくは1,3 - ペンタジエニル、又はアルキニル残基、例えばエチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (= プロパルギル) 若しくは2 - ブチニルである。アルキル残基は、置換されているときは、不飽和であることもできる。

50

## 【 0 0 4 5 】

「 - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) - シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルのような3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を含む環式アルキル残基として理解され、それらはまた置換されている及び/又は不飽和であることができる。例えばシクロペンテニル又はシクロヘキセニルのような不飽和環式アルキル基及び不飽和シクロアルキル基は、なんらかの炭素原子を経て結合することができる。

## 【 0 0 4 6 】

「 J 1、J 2、J 3、J 4 は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、それらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成する」という用語は、ベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジン又はテトラジンから誘導することができる残基のことである。

## 【 0 0 4 7 】

「 - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール」という用語は、環中に6～14個の炭素原子を含む芳香族炭化水素基を意味するものとして理解される。 - ( C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub> ) - アリール基の例は、フェニル、ナフチル、例えば1 - ナフチル及び2 - ナフチル、ビフェニリル、例えば2 - ビフェニリル、3 - ビフェニリル及び4 - ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルである。ビフェニリル基、ナフチル基、そして特にフェニル基は、好ましいアリール基である。

## 【 0 0 4 8 】

「ラクタム部分の窒素原子に加えて窒素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の4～15員の飽和又は部分不飽和複素環式環」という用語は、例えばアゼチジン、アゼパン、アゾカン、アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、アザ - ビシクロ [ 2 , 2 , 2 ] オクタン、アザシクロオクタノン、アザシクロノナノン、アザトリシクロ [ 4 . 3 . 1 . 1 \* 3 , 8 \* ] ウンデカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] - デカン、3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ - [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン、4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン - 9 - オン、アゾカン - 2 - オン、アゾナン、1 , 4 - ジアゼパン、[ 1 , 4 ] ジアゾカン、[ 1 , 2 ] ジアゾカン - 3 - オン、[ 1 , 3 ] ジアゾカン - 2 - オン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、イソオキサゾリジン、ケトピペラジン、モルホリン、[ 1 , 4 ] オキサゾカン、[ 1 , 3 ] オキサゾカン - 2 - オン、ピペラジン、ペペリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン、ピロリジン、ピロリジノン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール、ピロリン、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロピリジン、チアジアジン、チアゾリジン、チアゾリン又はチオモルホリンから選ばれるような1、2、3又は4個までのヘテロ原子を含む単環式又は二環式の4～15員複素環式環系のことである。

## 【 0 0 4 9 】

「 - ( C<sub>4</sub> - C<sub>14</sub> ) - ヘテロアリール」という用語は、4～14個の環炭素原子の1つ又はそれ以上が窒素、酸素又は硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられた単、二又は三環系のことである。例としては、アクリジニル、アザインドール ( 1 H - ピロロピリジニル )、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4 , 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1 , 3 - ジオキソラニル、1 , 3 - ジオキソレニル、3 , 3 - ジオキソ [ 1 , 3 , 4 ] オキサチアジニル、6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2 , 3 - b ] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1 H - イン

10

20

30

40

50

ダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパニル、1, 4 - オキサゼピニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサンテニルである。

#### 【0050】

「1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3～7員環式残基」という用語は、アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1, 3 - ジオキソレン、1, 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール又は1, 2, 4 - トリアゾールといったような化合物から誘導することができる複素環の構造のことである。

#### 【0051】

3～7員単環式基は、なんらかの環炭素原子を介して、そして窒素複素環の場合、なんらかの適切な環窒素原子を介して結合することができる。従って、例えば、ピロリル残基は、1 - ピロリル、2 - ピロリル又は3 - ピロリルであることができ、ピロリジニル残基は、ピロリジン - 1 - イル (= ピロリジノ)、ピロリジン - 2 - イル又はピロリジン - 3

10

20

30

40

50

- イルであることができ、ピリジニル残基は、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル又はピリジン - 4 - イルであることができ、ピペリジニル残基は、ピペリジン - 1 - イル (= ピペリジノ)、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル又はピペリジン - 4 - イルであることができる。フリルは、2 - フリル又は3 - フリルであることができ、チエニルは、2 - チエニル又は3 - チエニルであることができ、イミダゾリルは、イミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル又はイミダゾール - 5 - イルであることができ、1,3 - オキサゾリルは、1,3 - オキサゾール - 2 - イル、1,3 - オキサゾール - 4 - イル又は1,3 - オキサゾール - 5 - イルであることができ、1,3 - チアゾリルは、1,3 - チアゾール 2 - イル、1,3 - チアゾール 4 - イル又は1,3 - チアゾール 5 - イルであることができ、ピリミジニルは、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル (= 6 - ピリミジニル) 又は5 - ピリミジニルであることができ、ピペラジニルは、ピペラジン - 1 - イル (= ピペラジン - 4 - イル = ピペラジノ) 又はピペラジン - 2 - イルであることができる。

#### 【0052】

「R 1 及び R 2、R 2 及び R 3 又は R 3 及び R 4 は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄又は酸素から選ばれる0、1、2、3又は4個までのヘテロ原子を含む5又は8員環を形成する」という用語は、アゼピン、アジリン、アゾカン、アゾカン - 2 - オン、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロオクタン、シクロオクテン、1,4 - ジアゼパン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、[1,2]ジアゾカン - 3 - オン、[1,3]ジアゾカン - 2 - オン、[1,4]ジアゾカン、ジオキサジン、ジオキサゾール、[1,4]ジオキサソカン、1,3 - ジオキサソラン、ジオキサソール、1,3 - ジオキサソレン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソオキサゾリン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2 - オキサ - チエパン、1,2 - オキサチオラン、1,4 - オキサゼパン、1,2 - オキサジン、1,3 - オキサジン、1,4 - オキサジン、オキサジリジン、[1,4]オキサゾカン、[1,3]オキサゾカン - 2 - オン、オキサソカン、オキサソカン - 2 - オン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、フェニル、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾールピロール、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、5,6,7,8 - テトラヒドロ - 1H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2 - チアジン、1,3 - チアジン、1,4 - チアジン、チアゾール、1,3 - チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,3 - トリアゾール又は1,2,4 - トリアゾールといったような化合物から誘導することができる残基のことである。

#### 【0053】

複素環の上記名称の多くが不飽和又は芳香族環系の化学名であるという事実は、4 ~ 14員の単又は多環式基はそれぞれの不飽和環系からしか誘導することができないということを示しているわけではない。ここでの名称は、環サイズ並びにヘテロ原子の数及びそれらの相対的な位置に関して環系を記載するのに役立つだけである。上記説明したように、4 ~ 14員の単又は多環式基は、飽和若しくは部分不飽和又は芳香族であることができ、従って上記の複素環それ自体からしか誘導することができないわけではなく、すべてのそれらの部分的に又は完全に水素化された類似物から、そしてまた適用可能ならば、それらのより高度の不飽和類似物からも誘導することができる。この基を誘導することができる上記の複素環の完全に又は部分的に水素化された類似物の例としては、以下：ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3 - ジオキサソラン、2 - イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5 - ジヒドロ - 1,3 - オキサゾール、1,3 - オキサゾリジン、4,5 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 1, 3 - チアゾール、1, 3 - チアゾリジン、ペルヒドロ - 1, 4 - ジオキサン (ピペラジン)、ペルヒドロ - 1, 4 - オキサジン (= モルホリン)、ペルヒドロ - 1, 4 - チアジン (= チオモルホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン又は 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンを記載することができる。

【0054】

「- (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) - フルオロアルキル」という用語は、- CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CHF - CF<sub>3</sub>、- CHF - CHF<sub>2</sub>、- CHF - CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CF<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub> - CHF - CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - CHF - CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CHF - CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CHF - CHF - CF<sub>3</sub>、- CHF - CHF - CHF<sub>2</sub>、- CHF - CHF - CH<sub>2</sub>F、- CHF - CH<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CHF - CH<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CHF - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CHF - CF<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CHF - CF<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CHF - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CF<sub>2</sub> - CHF - CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub> - CHF - CHF<sub>2</sub>、- CF<sub>2</sub> - CHF - CH<sub>2</sub>F、- CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>、- CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F、- CF<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CHF<sub>2</sub>又は - CF<sub>2</sub> - CF<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>F といったような残基から誘導することができる部分的に又は完全にフッ化されたアルキル残基である。

【0055】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に好ましくは塩素又は臭素である。

【0056】

「トリフラート」という用語は、トリフルオロ - メタンスルホン酸エステル又はトリフルオロメタンスルホナートのことである。

【0057】

「ノナフラート」という用語は、1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロ - 1 - ブタンスルホン酸エステル又は 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロ - 1 - ブタンスルホナートのことである。

【0058】

「J 1、J 2、J 3 又は J 4 の 1 つ又はそれ以上が窒素原子である場合、R 1、R 2、R 3 又は R 4 の少なくとも 1 つは存在しない」という用語は、窒素原子がなんらかの残基によって置換されていない残基のことであり、例えば J 1 が窒素原子であり、そして J 2、J 3 及び J 4 がそれぞれ炭素原子であり、そして R 4 は存在せず、そして R 1、R 2 及び R 3 がそれぞれ水素原子である場合、残基ピリジンが形成される。R 1、R 2 及び R 3 がそれぞれ水素原子ではないが、b) ~ x) の下で明記された残基の 1 つである場合、置換されたピリジン残基が形成される。J 1 及び J 2 がそれぞれ窒素原子であり、そして A 3 及び A 4 がそれぞれ炭素原子であり、そして R 4 及び R 3 が存在せず、そして R 1 及び R 2 がそれぞれ水素原子である場合、残基ピリダジンが形成される。R 1 及び R 2 がそれぞれ水素原子ではないが、b) ~ x) の下で明記された残基の 1 つである場合、置換されたピリダジン残基が形成される。

【0059】

式 (I) の化合物中に存在する光学活性な炭素原子は、互いに独立して R 配置又は S 配置を有することができる。式 (I) の化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形態で又はエナンチオマー及び / 又はジアステレオマーの混合物の形態で、例えばラセミ体の形態で存在することができる。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマーの混合物と同様に純粋なジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、2 つ又は 2 つを超える式 (I) の立体異性体の混合物を含み、そして混合物におけるすべての比率の立体異性体を含む。式 (I) の化合物が E 異性体又は Z 異性体 (すなわちシス異性体又はトランス異性体) として存在することができる場合、

本発明は、純粋な E 異性体及び純粋な Z 異性体並びにすべての比率における E / Z 混合物に関する。また、本発明は、式 ( I ) の化合物のすべての互変異性体の形態を含む。

【 0 0 6 0 】

E / Z 異性体を含むジアステレオマーは、例えば、クロマトグラフィによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、慣用の方法によって、例えばキラル相におけるクロマトグラフィによって、又は分割によって、例えば光学活性な酸若しくは塩基により得られたジアステレオマー塩の結晶化によって 2 つのエナンチオマーに分離することができる。また、式 ( I ) の立体化学的に一様な化合物は、立体化学的に一様な出発物質を使用することによって又は立体選択反応を用いることによって得ることができる。

【 0 0 6 1 】

式 ( I ) の化合物の製造に適用することができる一般的な合成方法に使用するための出発物質又は構成ブロックは、当業者に容易に入手可能である。多くの場合、それらは商業的に入手可能であるか又は文献に記載されている。別途、それらは、容易に入手可能な前駆体化合物から、文献に記載された方法と類似したように又は本明細書に記載された方法によって若しくはそれに類似したように製造することができる。

【 0 0 6 2 】

さらにまた、式 ( I ) 中のベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール環系のベンゼン核中及び複素環の核中に所望の置換基を得るために、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール合成中に環系に導入する官能基を化学的に修飾することができる。また、例えば、7 位に水素原子を担持するベンゾイミダゾールは、7 - メチルベンゾイミダゾールをベンゾイミダゾール - 7 - カルボン酸に酸化し、続いて脱カルボキシルことによって又はそれぞれの位置にエステル基を担持するベンゾイミダゾールから得ることができる。7 位のカルボン酸基及び酢酸基は、カルボン酸を鎖伸長するための通常の方法によってそれらの同族体に転換することができる。

【 0 0 6 3 】

特に、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール環系中に存在する基は、さまざまな反応によって修飾することができ、こうして所望の残基 R 0、R 1、R 2、R 3、R 4 及び R 5 が得られる。例えば、ニトロ基は、記載された反応条件下で又はスルフィド、ジチオニット、錯体ヒドリドのような種々の還元剤によって又は接触水素化によってアミノ基に還元することができる。また、ニトロ基の還元は、式 ( I ) の化合物の合成における後の段階で実施してもよく、そしてニトロ基のアミノ基への還元は、別の官能基において実施する反応と同時に、例えばシアノ基のような基を硫化水素と反応させるとき、又は基を水素化するときに行ってもよい。ベンゼン核中に存在するエステル基は、対応するカルボン酸に加水分解することができ、次いで、これを活性化した後、標準条件下でアミン又はアルコールと反応させることができる。ベンゼン核に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基又は他の容易に切断可能なエーテル基は、切断してヒドロキシル基を得ることができ、次いでこれをさまざまな試薬、例えばエーテル化剤又は活性化剤と反応させてヒドロキシル基を他の基によって置き換えることができる。硫黄含有基は、類似したように反応させることができる。

【 0 0 6 4 】

本願の場合、官能基がベンゾイミダゾール又はアゼベンゾイミダゾール環に結合しているという事実のため、ある種の場合には、反応条件を具体的に適応させるか、又は原則として転換反応に使用することができるさまざまな試薬から特異的な試薬を選ぶか、又は別途、所望の転換を達成するために特定の手段をとる、例えば保護基技術を用いる必要がある。しかし、そのような場合における適切な反応の別法及び反応条件を見出すことは、当業者にとってなんら問題はない。

【 0 0 6 5 】

式 I の化合物の製造過程において、一般に、合成中の望ましくない反応若しくは副反応を低減若しくは防止する官能基を、所望の官能基に後で転換される前駆体基の形態で導入するか、又は合成問題に適した保護基の戦略によって一時的に官能基をブロックすること

10

20

30

40

50



は有益又は必要でありうる。このような戦略は、当業者によく知られている（例えば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991, 又は P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994参照）。前駆体基の例として、シアノ基を挙げることができる、これは後の工程でカルボン酸誘導体に又は還元によりアミノメチル基に変換することができる。保護基は、固相のことであってもよく、固相からの切断は保護基の除去を表す。このような技術の使用は、当業者に知られている（Burgess K (Ed.) *Solid Phase Organic Synthesis*, New York: Wiley, 2000）。例えば、フェノール性ヒドロキシル基は、トリチル - ポリスチレン樹脂に結合することができ、それは保護基として役割を果たしており、分子は合成の後の段階でトリフルオロ酢酸（TFA）による処理によってこの樹脂から切断される。

10

## 【0066】

合成過程において、多くの場合、反応を高速化、促進又は可能にするためマイクロ波で補助することは有益又はさらに必要でありうる。いくつかの反応は、例えばJ. L. Krstenansky, I. Cotteril, *Curr. Opin. Drug. Disc. & Development.*, 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today*, 8 (2001) 406; S. Caddick, *Tetrahedron*, 51 (1995) 10403によって記載されている。

## 【0067】

式Iの化合物の生理学的に許容しうる塩は、生理学的に許容しうる非毒性塩、特に薬学的に利用できる塩である。酸性基、例えばカルボキシル基（COOH）を含む式Iの化合物のこのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩のようなアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩と同様にテトラメチルアンモニウム又はテトラエチルアンモニウムのような生理学的に許容しうる第四級アンモニウムイオンとの塩、及びアンモニアとの酸付加塩及びメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス - （2 - ヒドロキシエチル）アミンのような生理学的に許容しうる有機アミンが含まれる。式Iの化合物中の含まれる塩基性基、例えばアミノ基又はグアニジノ基は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸のような無機酸、又はギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸若しくはp - トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸及びスルホン酸と酸付加塩を形成する。塩基性基及び酸性基、例えばグアニジノ基及びカルボキシル基を同時に含む式Iの化合物は、両性イオン（ベタイン）として存在することもでき、それは本発明の範囲に同様に含まれる。

20

30

## 【0068】

式Iの化合物の塩は、当業者に知られている慣用の方法によって、例えば、溶媒若しくは分散媒中で式Iの化合物を無機若しくは有機の酸若しくは塩基と合わせることであり、又は他の塩から陽イオン交換若しくは陰イオン交換によって得ることができる。また、本発明は、生理学的認容性が低い薬剤に使用するのに直接適していないが、例えば、式Iの化合物をさらに化学修飾するための中間体として又は生理学的に許容しうる塩を製造するための出発物質として適した式Iの化合物のすべての塩を含む。

40

## 【0069】

本発明のさらなる態様は、薬剤、診断剤、液晶、ポリマー、除草剤、殺菌剤、殺線虫剤、殺寄生生物薬、殺虫剤、殺ダニ剤及び殺節足動物剤を製造するための、本発明による方法によって製造された式Iの化合物の使用である。

## 【0070】

好ましい方法としては、実施例に記載されたものが含まれるが、それらに制限されるわけではない。さらにまた、式Iの化合物は、他の化合物、特に、例えば置換基の導入又は官能基の修飾によって式Iの化合物から入手可能である他の薬学的活性成分を製造するための合成中間体として用いることができる。

## 【0071】

50

本発明における有用な化合物を製造するための一般的な合成順序を以下に記載された実施例において説明する。本発明の種々の態様についての説明及び実際の方法の両方を必要に応じて記載した。以下の実施例は、単に本発明を例示することを意図しており、本発明を範囲又は精神のいずれにおいても制限するものではない。実施例に記載された条件及び方法の知られている変法を用いて本発明の化合物を合成することができることは当業者に容易に理解される。

# 【 0 0 7 2 】

## 実施例

化合物の合成の最終工程においてトリフルオロ酢酸若しくは酢酸のような酸を使用したとき、例えば *t* B u 基を除去するためにトリフルオロ酢酸を使用したとき、又はこのような酸を含む溶離液を用いて化合物をクロマトグラフィによって精製したとき、場合によっては、処理方法、例えば凍結乾燥法の詳細に応じて、化合物は、部分的に又は完全に、使用した酸の塩の形態で、例えば酢酸塩又はトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩の形態で得られた。

# 【 0 0 7 3 】

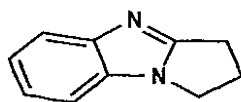
使用した略語：

2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン	B I N A P	
計算値	c a l	
ジベンジリデンアセトン	d b a	
ジメチルスルホキシド	D M S O	20
1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	D P P F	
高速原子衝撃	F A B	
酢酸	H O A c	
高圧液体クロマトグラフィ	H P L C	
質量分析を伴う液体クロマトグラフィ	L C - M S	
融点	m p	
室温 2 0 ~ 2 5	R T	
フェニル	P h	
<i>t</i> e r t - ブチル	<i>t</i> B u	
トリフルオロ酢酸	T F A	30
4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン	キサントホス	

# 【 0 0 7 4 】

実施例 1：2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1, 2 - a ] イミダゾール (方法 A)：

## 【 化 7 】



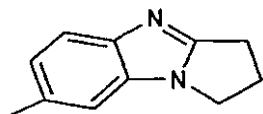
1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l )、ピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l )、トリフルオロ酢酸パラジウム ( 1 3 m g , 0 . 0 4 m m o l )、B I N A P ( 2 4 m g , 0 . 0 8 m m o l )、及び炭酸セシウム ( 2 1 2 m g , 0 . 7 m m o l ) を反応管中に入れ、それを乾燥アルゴンでパージした。乾燥トルエン ( 3 m L ) を加え、そして混合物を 8 0 で 1 8 時間加熱した。室温に冷却した後、氷酢酸 1 0 m L 及び鉄粉 ( 2 7 9 m g , 5 m m o l ) を加え、そして粗生物を 3 0 分間還流させた。酸を減圧下で除去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中で懸濁し、そして酢酸エチルで抽出した。得られた粗製物を分取 H P L C により精製し、無色の固形物 ( 5 8 m g , 7 3 % ) として表題化合物を得た。融点 8 6 ~ 8 8 <sup>1</sup>H NMR 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.33 (m, 2 H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.74-7.86 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR 23.7, 25.3, 45.3, 112.7, 115.1, 124.7, 125.0, 12 40

8.9, 136.6, 157.0. HRMS (FAB):  $C_{10}H_{11}N_2$   $[M+H]^+$  についての計算値: 159.0922; 実測値: 159.0919.

【 0 0 7 5 】

実施例 2 : 7 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1,2 - a ] イミダゾール

【 化 8 】



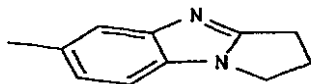
10

方法 A を 2 - クロロ - 4 - メチル - 1 - ニトロベンゼン ( 86 mg , 0.5 mmol ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 51 mg , 0.6 mmol ) に適用して粘稠な油 ( 72 mg , 84% ) として表題化合物を得た。 $^1H$  NMR (DMSO) 2.73-2.82 (m, 2 H), 3.32 (t,  $J = 7.1$  Hz), 4.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H);  $^{13}C$  NMR 21.0, 23.8, 25.3, 45.6, 112.5, 114.3, 126.4, 127.1, 135.5, 136.1, 157.8.

【 0 0 7 6 】

実施例 3 : 6 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1,2 - a ] イミダゾール

【 化 9 】



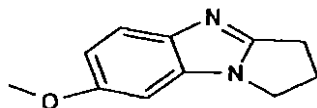
20

方法 A を 1 - クロロ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゼン ( 86 mg , 0.5 mmol ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 51 mg , 0.6 mmol ) に適用して粘稠な油 ( 74 mg , 86% ) として表題化合物を得た。 $^1H$  NMR (DMSO) 2.55-2.63 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H);  $^{13}C$  NMR 21.0, 23.7, 25.2, 45.3, 112.4, 114.5, 126.5, 129.2, 134.8, 137.8, 157.2.

【 0 0 7 7 】

実施例 4 : 7 - メトキシ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1,2 - a ] イミダゾール

【 化 10 】



30

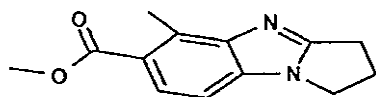
方法 A を 1 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼン ( 140 mg , 0.5 mmol ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 51 mg , 0.6 mmol ) に適用して粘稠な油 ( 84 mg , 89% ) として表題化合物を得た。 $^1H$  NMR (DMSO) 2.74 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 7.09 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H);  $^{13}C$  NMR 23.6, 25.3, 45.4, 55.9, 96.0, 114.6, 115.6, 128.7, 129.6, 157.4, 158.2.

【 0 0 7 8 】

実施例 5 : 5 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1,2 - a ] イミダゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル

40

## 【化 1 1】



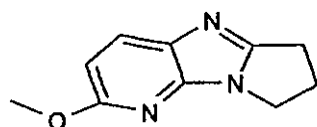
方法 A を 4 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル ( 1 3 7 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して粘稠な油 ( 8 9 m g , 7 7 % ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.55-2.63 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR 14.7 , 23.4, 25.4, 44.5, 51.9, 99.1, 109.0, 124.0, 125.6, 129.2, 131.6, 161.6, 167.1.

10

## 【 0 0 7 9】

実施例 6 : 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2 ' , 1 ' : 2 , 3 ] イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

## 【化 1 2】



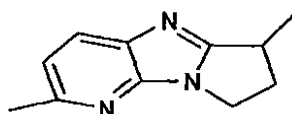
20

方法 A を 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン ( 9 4 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して粘稠な油 ( 7 2 m g , 7 6 % ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.68 (p, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1 H).

## 【 0 0 8 0】

実施例 7 : 2 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2 ' , 1 ' : 2 , 3 ] イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

## 【化 1 3】



30

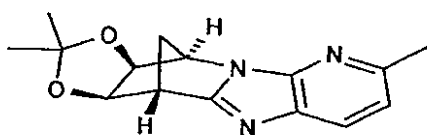
方法 A を 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 9 4 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ( 5 9 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して粘稠な油 ( 2 4 m g , 2 6 % ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.86-2.97 (m, 1 H), 3.53-2.61 (m, 1 H), 4.12-4.38 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

## 【 0 0 8 1】

実施例 8 :

40

## 【化 1 4】



方法 A を 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 9 4 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び ( 1 S , 2 R , 6 S , 7 R ) - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 8 アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン - 9 - オン ( 1 1 0 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して粘稠な油 ( 1 2 6 m g , 8 8 % ) として表題化合物を得た。

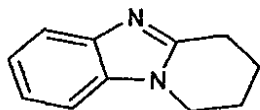
50

## 【 0 0 8 2 】

実施例 9 :

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン

【 化 1 5 】



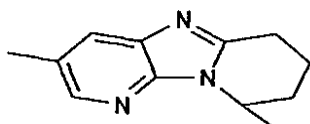
方法 A を 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピペリジン - 2 - オン ( 5 9 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して淡黄色の固形物 ( 6 5 m g , 7 5 % ) として表題化合物を得た。融点 1 0 4 ~ 1 0 6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.98-2.07 (m, 4 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 4.30 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.75-7.92 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR 17.7, 20.5, 22.3, 43.0, 112.3, 114.2, 124.7, 125.6, 131.5, 151.8, 156.6. HRMS (FAB):  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] についての計算値: 173.1079; 実測値: 173.1071.

10

## 【 0 0 8 3 】

実施例 1 0 : 3, 9 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1, 2 - a ; 3' , 2' - d ] イミダゾール

【 化 1 6 】



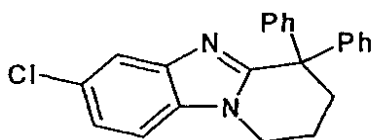
20

方法 A を 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 8 6 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 3 - メチルピペリジン - 2 - オン ( 6 8 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して粘稠な油 ( 6 0 m g , 6 0 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.49 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.92-2.23 (m, 4 H), 3.04-3.20 (m, 2 H), 4.75-4.83 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H).

## 【 0 0 8 4 】

実施例 1 1 : 7 - クロロ - 4, 4 - ジフェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン

【 化 1 7 】



30

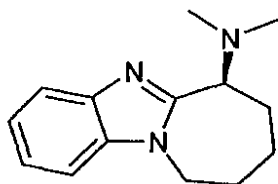
方法 A を 2, 5 - ジクロロニトロベンゼン ( 9 6 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 3, 3 - ジフェニルピペリジン - 2 - オン ( 1 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して褐色の固形物 ( 6 3 m g , 3 5 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.91-2.02 (m, 2 H), 2.76-2.81 (m, 2 H), 4.37 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H), 7.12-7.49 (m, 11 H), 7.64 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

40

## 【 0 0 8 5 】

実施例 1 2 : ジメチル - ( S ) - 7, 8, 9, 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ 4, 5 ] イミダゾ [ 1, 2 - a ] アゼピン - 6 - イルアミン

## 【化 18】



方法 A を 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン ( 125 mg , 0.5 mmol ) 及び ( S ) - 3 - ジメチルアミノアゼパン - 2 - オン ( 94 mg , 0.6 mmol ) に適用して淡黄色の固形物 ( 84 mg , 73% ) として表題化合物を得た。融点 164 ~ 166 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.44-2.46 (m, 6 H), 3.03 (s, 6 H), 3.96 (dd, J = 11.9, 11.6 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 14.5, 4.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.52-7.72 (m, 5 H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR 25.2, 26.2, 27.0, 40.6, 43.5, 62.4, 110.3, 118.8, 122.0, 122.8, 135.3, 140.6, 151.1. HRMS (FAB): C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> についての計算値: 230.1657; 実測値: 230.1648.

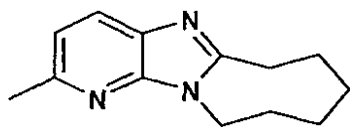
10

## 【0086】

実施例 13 : 3 - メチル - 5,6,7,8,9,10 - ヘキサヒドロ - 4,4b,11 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン

20

## 【化 19】



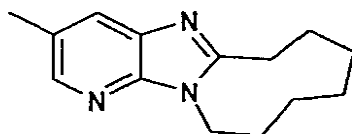
方法 A を 2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 94 mg , 0.5 mmol ) 及び 2 - アザシクロオクタノン ( 76 mg , 0.6 mmol ) に適用して粘稠な油 ( 74 mg , 69% ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.22-1.88 (m, 8 H), 2.62 (s, 3 H), 3.19 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

30

## 【0087】

実施例 14 : 2 - メチル - 6,7,8,9,10,11 - ヘキサヒドロ - 5H - 4,4b,12 - トリアザ - シクロノナ [ a ] インデン

## 【化 20】



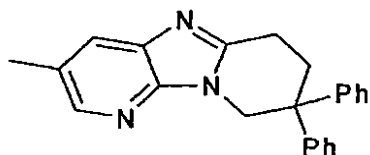
方法 A を 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 86 mg , 0.5 mmol ) 及び 2 - アザシクロノナノン ( 85 mg , 0.6 mmol ) に適用して粘稠な油 ( 40 mg , 35% ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.18-1.96 (m, 10 H), 2.48 (s, 3 H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H).

40

## 【0088】

実施例 15 : 3 - メチル - 8,8 - ジフェニル - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1,2 - a ; 3',2' - d ] イミダゾール

## 【化 2 1】

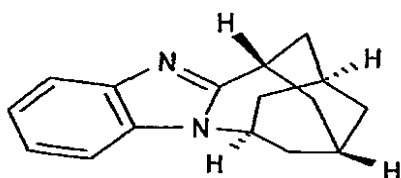


方法 A を 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 8 6 m g , 0 . 5 m m o l )  
及び 5 , 5 - ジフェニル - ピペリジン - 2 - オン ( 1 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用  
して固形物 ( 9 3 m g , 5 5 % ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.48-2.54  
(m, 4 H), 2.93 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 7.18-7.34 (m, 10 H), 7.98 (s, 1 H), 8.4  
1 (s, 1 H).

## 【 0 0 8 9 】

実施例 1 6

## 【化 2 2】

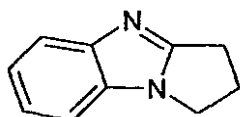


方法 A を 1 , 2 - ヨードニトロベンゼン ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び ( 1 R , 3  
R , 6 S , 8 S ) - 4 - アザ - トリシクロ [ 4 . 3 . 1 . 1<sup>3</sup> , 8<sup>3</sup> ] ウンデカン - 5 - オン  
( 9 9 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用して固形物 ( 9 9 m g , 8 3 % ) として表題化合物  
を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.84-2.23 (m, 12 H), 3.54-3.57 (m, 1 H), 5.17 (s, 1 H),  
7.53-7.58 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1 H).

## 【 0 0 9 0 】

実施例 1 7 : 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] イミダゾール

## 【化 2 3】

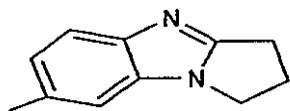


乾燥トルエン ( 3 m L ) 中に 2 - ヨードニトロベンゼン ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l )  
)、ピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l )、CuI ( 4 . 8 m g , 0 . 0  
2 5 m m o l )、N - メチルエチレンジアミン ( 4 . 4 μ L , 0 . 0 5 m m o l )、リン  
酸カリウム ( 2 1 2 m g , 1 m m o l ) を含む反応管を乾燥アルゴンで 3 分間パージした  
。次いで、混合物を 1 0 0 ° で 1 8 時間加熱した。(別の反応では、N - メチルエチレン  
ジアミンの代わりにトランス - 1 , 2 - シクロヘキサノジアミンを用いた)。冷却後、反  
応物を水 3 m L で加水分解し、そして Varian カートリッジ Chem Elut 12198007 を通して  
濾過し、酢酸エチルですすいだ。粗混合物を氷酢酸 1 0 m L に溶解し、そして鉄粉 ( 2 7  
9 m g , 5 m m o l ) の存在下で 3 0 分間還流させた。酸を減圧下で除去し、残留物を飽  
和炭酸水素ナトリウム溶液中に懸濁し、そして酢酸エチルで抽出した。得られた粗製物を  
分取 H P L C により精製し、無色の固形物 ( 5 8 m g , 7 3 % ) として表題化合物を得た  
。融点 8 6 ~ 8 8 °C <sup>1</sup>H NMR 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.33 (m, 2 H), 4.33  
(t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.74-7.86 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR 23.7,  
25.3, 45.3, 112.7, 115.1, 124.7, 125.0, 128.9, 136.6, 157.0. HRMS (FAB): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>  
[M+H<sup>+</sup>] についての計算値: 159.0922; 実測値: 159.0919.

## 【 0 0 9 1 】

実施例 1 8 : 7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ d ] ピロロ [ 1 , 2 - a ] イ  
ミダゾール

## 【化 2 4】



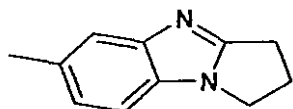
配位子としてN-メチルエチレンジアミン(4.4 μL, 0.05 mmol)を用いて同じ方法を2-クロロ-4-メチル-1-ニトロベンゼン(86 mg, 0.5 mmol)及びピロリジン-2-オン(51 mg, 0.6 mmol)に適用し、そして粘稠な油(72 mg, 84%)として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.73-2.82 (m, 2 H), 3.32 (t, J = 7.1 Hz), 4.35 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR 21.0, 23.8, 25.3, 45.6, 112.5, 114.3, 126.4, 127.1, 135.5, 136.1, 157.8.

10

## 【0092】

実施例 19: 6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール

## 【化 2 5】



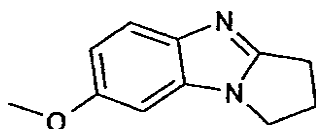
配位子としてN-メチルエチレンジアミン(4.4 μL, 0.05 mmol)を用いて同じ方法を1-クロロ-4-メチル-2-ニトロベンゼン(86 mg, 0.5 mmol)及びピロリジン-2-オン(51 mg, 0.6 mmol)に適用し、そして粘稠な油(74 mg, 86%)として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.55-2.63 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR 21.0, 23.7, 25.2, 45.3, 112.4, 114.5, 126.5, 129.2, 134.8, 137.8, 157.2.

20

## 【0093】

実施例 20: 7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール

## 【化 2 6】



配位子としてN-メチルエチレンジアミン(4.4 μL, 0.05 mmol)を用いて同じ方法を1-ヨード-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン(140 mg, 0.5 mmol)及びピロリジン-2-オン(51 mg, 0.6 mmol)に適用し、そして粘稠な油(84 mg, 89%)として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.32 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR 23.6, 25.3, 45.4, 55.9, 96.0, 114.6, 115.6, 128.7, 129.6, 157.4, 158.2.

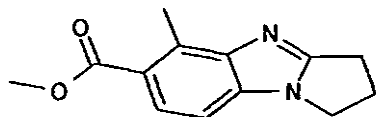
40

## 【0094】

実施例 21: 5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]ピロロ[1,2-a]イミダゾール-6-カルボン酸メチルエステル



## 【化 2 7】



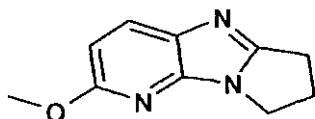
配位子としてN - メチルエチレンジアミン ( 4 . 4  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 4 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル ( 1 3 7 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして粘稠な油 ( 8 9 m g , 7 7 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 2.55-2.63 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.26 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR 14.7, 23.4, 25.4, 44.5, 51.9, 99.1, 109.0, 124.0, 125.6, 129.2, 131.6, 161.6, 167.1.

10

## 【 0 0 9 5】

実施例 2 2 : 2 - メトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2 ' , 1 ' : 2 , 3 ] イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

## 【化 2 8】



20

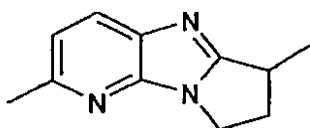
配位子としてトランス - 1 , 2 - シクロヘキサノジアミン ( 6  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン ( 9 4 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピロリジン - 2 - オン ( 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして粘稠な油 ( 2 8 m g , 3 0 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 2.68 (p, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1 H).

## 【 0 0 9 6】

30

実施例 2 3 : 2 , 6 - ジメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [ 2 ' , 1 ' : 2 , 3 ] イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

## 【化 2 9】



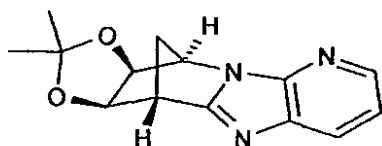
配位子としてトランス - 1 , 2 - シクロヘキサノジアミン ( 6  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 2 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 1 0 9 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 3 - メチルピロリジン - 2 - オン ( 5 9 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして粘稠な油 ( 7 7 m g , 8 3 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.22-2.32 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.86-2.97 (m, 1 H), 3.53-2.61 (m, 1 H), 4.12-4.38 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

40

## 【 0 0 9 7】

実施例 2 4 :

## 【化 3 0】



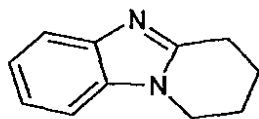
配位子としてトランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン ( 6  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 2 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン ( 1 0 1 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び ( 1 S , 2 R , 6 S , 7 R ) - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 5 - ジオキサ - 8 - アザトリシクロ [ 5 . 2 . 1 . 0 \* 2 , 6 \* ] デカン - 9 - オン ( 1 1 0 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、  
 そして粘稠な油 ( 5 7 m g , 4 4 % ) として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.23 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 2.47-2.57 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.22 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1 H).

10

## 【 0 0 9 8 】

実施例 2 5 : 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [ 4 , 5 ] イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン

## 【化 3 1】



20

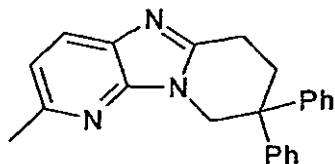
配位子として N - メチルエチレンジアミン ( 4 . 4  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン ( 1 2 5 m g , 0 . 5 m m o l ) 及びピペリジン - 2 - オン ( 5 9 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして淡黄色の固形物 ( 6 5 m g , 7 5 % ) として表題化合物を得た。融点 1 0 4 ~ 1 0 6 <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 1.98-2.07 (m, 4 H), 3.16-3.23 (m, 2 H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.75-7.92 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR 17.7, 20.5, 22.3, 43.0, 112.3, 114.2, 124.7, 125.6, 131.5, 151.8, 156.6. HRMS (FAB): C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] についての計算値: 173.1079; 実測値: 173.1071.

30

## 【 0 0 9 9 】

実施例 2 6 : 2 - メチル - 8 , 8 - ジフェニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ジピリド [ 1 , 2 - a : 3 ' , 2 ' - d ] イミダゾール

## 【化 3 2】



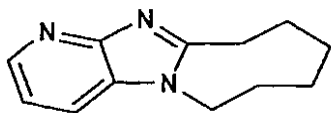
40

配位子としてトランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン ( 6  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 2 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 8 6 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 5 , 5 - ジフェニルピペリジン - 2 - オン ( 1 5 1 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして固形物 ( 8 7 m g , 5 1 % ) として表題化合物を得た。

## 【 0 1 0 0 】

実施例 2 7 : 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 b , 1 1 - トリアザ - シクロオクタ [ a ] インデン

## 【化 3 3】

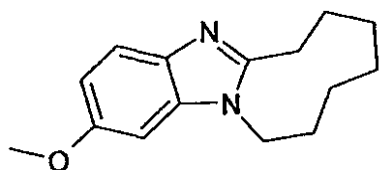


配位子としてトランス - 1, 2 - シクロヘキサノジアミン ( 6  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 3 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン ( 1 0 2 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 2 - アザシクロオクタノン ( 7 6 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして粘稠な油 ( 2 0 m g , 2 0 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.16-1.25 (m, 2 H), 1.41-1.52 (m, 2 H), 1.82-1.91 (m, 4 H), 3.26 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.61 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 5.5 Hz, 1 H).

## 【 0 1 0 1】

実施例 28 : 3 - メトキシ - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 5 H - 4 b, 12 - ジアザ - シクロノナ [ a ] インデン

## 【化 3 4】



配位子として N - メチルエチレンジアミン ( 4 . 4  $\mu$  L , 0 . 0 5 m m o l ) を用いて同じ方法を 3 - ヨード - 4 - ニトロアニソール ( 1 4 0 m g , 0 . 5 m m o l ) 及び 2 - アザシクロノナノン ( 8 5 m g , 0 . 6 m m o l ) に適用し、そして褐色の固形物 ( 7 0 m g , 5 7 % ) として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 1.18-1.96 (m, 10 H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.61 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.17 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H).

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 D 471/08  
C 0 7 B 61/00 3 0 0

- (72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 マルク・ナツァーレ  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 オマール・ルカイク  
モロッコ王国・タンジール・ライラチャフィアストリート 3 . N o . 2
- (72)発明者 マティーアス・ウルマン  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ニス・ハールラント  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 田村 聖子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 8 0 6 4 ( W O , A 1 )  
WEI DENG , TETRAHEDRON LETTERS , 2 0 0 4 年 , V45 , P2311-2315  
R. G. BROWNING , TETRAHEDRON , 2 0 0 4 年 , V60 , P359-365

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )